

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-020217

(43)Date of publication of application : 01.02.1984

(51)Int.Cl.

A61K 9/06
// A61K 31/17

(21)Application number : 57-130749

(71)Applicant : KAWAKEN FINE CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 27.07.1982

(72)Inventor : TSUBAKI KAZUYUKI
USUBA KYOKEN

(54) AQUEOUS JELLYLIKE COMPOSITION STABLY CONTAINING UREA

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled stable composition, prepared by adding an ammonium compound and a carboxyvinyl polymer together to an aqueous composition of urea, and adjusting the pH to a specific range, capable of inhibiting the decomposition of urea by the synergistic effect thereof, and useful for a medicinal or cosmetic base.

CONSTITUTION: An aqueous jellylike composition prepared by adding 0.5W5wt% ammonium compound, e.g. ammonium chloride or ammonium sulfate, and 0.5W 5wt% carboxyvinyl polymer having preferably within 1,000,000W3,000,000 molecular weight range as an inhibitor for the decomposition of the urea to an aqueous composition containing 1W48wt% urea, and adjusting the pH to 5.5W7.5 with a basic compound, e.g. an alkali metallic hydroxide or alkanolamine, and containing stably incorporated urea. In case the amount of the uea is 1W10wt%, the composition is used as a base for cosmetics having humectant action. If the amount of the urea exceeds 10wt%, the composition is used as a base in medicines having action on the integument utilizing the softening action on keratin.

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—20217

⑤ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和59年(1984)2月1日

A 61 K 9/06

7057—4C

// A 61 K 31/17

6408—4C

発明の数 1

審査請求 有

(全 5 頁)

⑭ 尿素を安定に含む水性ゼリー状組成物

⑯ 発明者 薄羽恭謙

東京都葛飾区亀有3丁目39番8号

⑰ 特 願 昭57—130749

⑱ 出 願 昭57(1982)7月27日

⑲ 出 願 人 川研ファインケミカル株式会社

⑳ 発 明 者 椿和之

東京都中央区日本橋小舟町6番6号

相模原市淵野辺本町3丁目39番48号

明 細 書

1. 発明の名称

尿素を安定に含む水性ゼリー状組成物

2. 特許請求の範囲

1. 尿素を1～48wt%含む水性組成物において、アンモニウム化合物およびカルボキシビニルポリマーを配合し、PHを5.5～7.5としたことを特徴とする尿素を安定に含む水性ゼリー状組成物。

2. アンモニウム化合物が0.5～5wt%、およびカルボキシビニルポリマーが0.5～5wt%配合される特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3. アンモニウム化合物が、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、乳酸アンモニウムおよびシュウ酸アンモニウムから選ばれる特許請求の範囲第1項記載の組成物。

4. カルボキシビニルポリマーの分子量が、1,000,000～3,000,000である特許請求の範囲第1

5. PHがアルカリ金属の水酸化物、アルカノールアミン、塩基性アミノ酸およびアンモニアから選ばれる塩基によって調整される特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、薬用または化粧用基剤として有用な、安定に尿素を配合した水性ゼリー状組成物に関するものである。

尿素は生体内に存在し、蛋白のポリペプチドに変化を与える結果その可溶性を増大させ、抗菌作用、蛋白融解変性作用、水和的現象すなわち水分保持能力の亢進作用、また特異な性質として皮膚吸収の亢進などの皮膚科的に重要な薬理作用を有する。さらに高濃度の尿素水溶液が穏やかな角質軟化作用を示すことも知られている。このような特徴のある作用を利用した尿素製剤が、近年皮膚の保湿剤や角質化の進んだ皮膚の治療剤として用いられている。これらの尿素含有製剤において、一般に尿素濃度が約10wt%未満の場合には皮膚

角質化の進んだ皮膚、例えば尋常性魚鱗癬などの角化症の治療剤として用いられるのが通例であり、その場合 O/W 型エマルジョンとして製剤化されている。また、尿素の角質軟化作用を応用した皮膚真菌治療剤も特開昭52-10424号公報に開示されている。

しかし尿素は、きわめて容易に分解してアンモニアを発生し、基剤の PH が上昇してしまう。尿素の分解に起因する PH の上昇は、皮膚のアルカリ中和能に障害を与え、皮膚の細菌感染を促進するうえ、さらにアンモニア臭の発生により商品価値を著しく低下させてしまう。そのため尿素は、なかなか製剤化しにくいという問題点があった。とくに尿素の濃度が高くなるとこの傾向は増大する。

従来、尿素の分解を抑制する方法として、中性アミノ酸を添加する方法（オーストリア国特許第237625号）、乳酸を加える方法（西ドイツ公開特許第1911144号）、塩化アンモニウムなどのアンモニウム化合物を添加する方法（特

公昭46-11010号）、脂肪族ジカルボン酸を添加する方法（特開昭52-105225号）、アラントインを添加する方法（特開昭52-109487号）、ヒドロキシルアミン硫酸塩を添加する方法（特開昭55-122753号）など数多くの方法が開示されている。しかしこれらの方法は、いずれもその効果は充分とはいえず、尿素を化粧品や外用薬に應用して最終的に商品化するのは困難であった。

本発明者らは、尿素を化粧品や外用薬に安定に配合するのに際し、水性ゼリー状に尿素を製剤化することに着目して研究を進めた。その理由は、尿素をエマルジョン形に製剤化する場合には、高温に加熱することにより尿素の分解が促進されること、および乳化剤として多量の界面活性剤を使用しなければならず界面活性剤に起因する皮膚への悪影響が避けられないからである。

本発明者らは、尿素を安定に水性ゼリー状に製剤化することを目的として鋭意検討したところ、特定の尿素分解抑制剤と水溶性高分子を組合わせ

ることにより尿素の分解が相乗的に抑制されることを見だし、本発明を完成させるに至った。

すなわち本発明は、アンモニウム化合物およびカルボキシビニルポリマーを配合し、PHを5.5～7.5としたことを特徴とする尿素を安定に含む水性ゼリー状組成物に関するものである。

本発明の水性ゼリー状組成物における尿素の配合量は1～48wt%である。尿素の配合量が1wt%未満では皮膚への湿潤作用が乏しく、また48wt%を超えた場合は尿素の飽和濃度に近づくにつれ低温で尿素の結晶が析出するようになるので好ましくない。尿素の配合量が1～10wt%程度の場合は角質軟化作用は弱いため、保湿作用を有する化粧品の水性ゼリー状基剤として応用することができる。尿素の配合量が10wt%を超える場合は、角質化した皮膚の軟化作用を利用して、外皮作用薬の基剤とすることができる。

本発明で用いられるアンモニウム化合物は、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモ

ニウム、乳酸アンモニウムおよびシュウ酸アンモニウムである。アンモニウム化合物の添加量は、0.5～5wt%である。アンモニウム化合物の添加量が0.5wt%未満の場合は、尿素の分解抑制剤としての効果がきわめて弱くなり、5wt%を超えて配合すると水性ゼリー状組成物の耐寒性が低下するため好ましくない。

本発明組成物で用いられるカルボキシビニルポリマーは分子量が、1,000,000～3,000,000程度のものが好ましく、その配合量は0.5～5wt%が適当である。カルボキシビニルポリマーの配合量が0.5wt%未満の場合は、ゼリー状を保つことが困難であり、とくに高温に保存したときに流動性の高い液状となり好ましくない。一方配合量が5wt%を超えると、ゼリー状態が固くなりすぎるため好ましくない。

本発明組成物において、PHを5.5～7.5に調整するためのPH調整剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸

ン、トリエタノールアミンなどのアルカノールアミン、リジン、アルギニン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸およびアンモニウムなどの塩基性化合物があげられる。PHが5.5未満であるとカルボキシビニルポリマーの増粘効果がゼリー状とならない。PHが7.5を越えると尿素の分解が促進され好ましくない。

本発明組成物は、前記のアンモニウム化合物とカルボキシビニルポリマーを併用し、PHを5.5～7.5と調整することにより尿素の分解を抑制することを特徴とするが、この尿素の分解抑制は各成分の組合せの相乗効果により達成されるものである。したがって、カルボキシビニルポリマーのみ配合しPHを5.5～7.5に調整した場合や、カルボキシビニルポリマーの代りに他の水溶性高分子とアンモニウム化合物を併用してPHを5.5～7.5に調整した場合などのように本発明の構成要件のいずれかを欠いたものは、尿素の安定性が本発明組成物より劣る。本発明組成物の各成分はいずれも公知なものであるが、それらの相乗効果に

よる尿素の安定化は従来技術から予知しえないものである。

本発明組成物中の尿素が安定に存在する理由は明らかではないが、カルボキシビニルポリマー中のカルボキシル基とアンモニウム化合物の相互作用により尿素が安定化されるものと思われる。

本発明組成物を製造する方法の一例を示すと、カルボキシビニルポリマー、PH調整剤および水を約80℃に加熱溶解し充分に混合した後、50～60℃まで冷却し、尿素とアンモニウム化合物を加え混合すると水性ゼリー状組成物が得られる。

本発明の水性ゼリー状組成物は、尿素濃度が10wt%を超えるものはそのまま尋常性魚鱗癬やアトピー皮膚などの角化症の治療剤とすることもできるが、化粧品または外用薬の基剤として最適である。すなわち、本発明の水性ゼリー状組成物を基剤として、保湿剤、紫外線吸収剤、香料、着色料、防腐剤などの常用の化粧品添加剤や、薬剤を加えて、尿素の潤滑作用や角質軟化作用を利用した特徴のあるゼリー状の化粧品や外用薬とするこ

とができる。とくに本発明組成物を外用薬に応用するには、塩化ベンザルコニウム、クロトリマゾール、ピロールニトリン、トルナフテート、ウンデシレン酸などの抗真菌剤、塩酸ジフェンヒドミンなどの抗ヒスタミン剤、消炎剤などの薬剤を加えて、皮膚白癬症（水虫）治療剤、角化症治療剤、かゆみ止め、などの皮膚疾患治療薬を得ることができる。

これらの化粧品添加剤や薬剤のうち水に不溶性のものを配合する場合は、適当な溶媒中に必要に応じて界面活性剤を用いてあらかじめ溶解または分散させたものを配合すればよい。

さらに本発明の組成物にその他の成分、たとえばゼリーの硬さを調整するための粘度調整剤や、PHをさらに安定させるためのPH緩衝剤などを加えてもよい。

さらに本発明を実施例により詳細に説明する。
実施例1、2、比較例1～4

第1表に示したA群の配合物を約80℃に加熱

物を加えて水性ゼリー状組成物を得た。ただし比較例1の中和剤を加えない組成物は粘度が低く、ゼリー状とならなかった。こうして得た水性ゼリー状組成物を40℃に保存して、5日後、10日後、15日後、30日後のPHを測定し、尿素の安定性を調べた。その結果を第1表に示す。

第1表の結果から明らかなように、カルボキシビニルポリマーと塩化アンモニウムを併用し、さらにPHを調整した本発明組成物中の尿素が安定なのに対し、本発明構成要件のいずれかを欠く比較例はすべて尿素の分解が進行し、アンモニウムが発生した。

以下 余白

第 1 表

化 合 物		実 施 例		比 較 例			
		1	2	1	2	3	4
A	水溶性高分子	—	—	—	—	2.0	—
	ヒドロキシエチルセルローズ	—	—	—	—	—	3.0
	ソジウムカルボキシメチルセルローズ	—	—	—	—	—	—
	カルボキシビニルポリマー ¹⁾	2.0	2.0	2.0	2.0	—	—
	トリエタノールアミン	2.0	—	—	2.0	—	—
B	中和剤	—	2.0	—	—	—	—
	精 製 水	67.0	67.0	69.0	69.0	69.0	68.0
	塩化アンモニウム	2.0	2.0	2.0	—	2.0	2.0
	尿 素	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0
	合 計	100%	100%	100%	100%	100%	100%
40℃に保存したときのPH (測定温度25℃)		0 日	6.5	6.4	3.4	6.4	6.4
		5 日	6.5	6.5	—	6.9	6.9
		10 日	6.6	6.7	—	8.0	7.5
		15 日	6.8	6.8	—	8.4	7.8
		30 日	7.0	6.9	—	9.0	8.1
アンモニア臭(40℃, 30日後)		無	無	—	有	有	有

註1) カーボボール941(商品名、グッドリッチ社製、分子量1,000,000~1,500,000)を用いた。

実施例7~10

実施例1の水性ゼリー状組成物の塩化アンモニウムを第2表に示した他のアンモニウム化合物に代えた以外は実施例1に準じて水性ゼリー状組成物を得た。このものを40℃に30日間保存した後、PHを測定し、尿素の安定性を調べた。その結果を第3表に示す。

第 3 表

実施例	アンモニウム化合物	PH(測定温度25℃)		アンモニア臭 (40℃, 30日後)
		製造直後	40℃, 30日後	
7	硫酸アンモニウム	6.5	7.1	無
8	硝酸アンモニウム	6.3	6.9	無
9	リン酸アンモニウム	6.5	6.8	無
10	酢酸アンモニウム	6.4	7.0	無

第3表の結果から明らかなように、本発明の水性ゼリー状組成物は、40℃に30日間保存しても尿素が分解することがなく、ゼリーの粘度も変化しなかった。

実施例3~7

第2表に示す組成の配合物を実施例1に準じて処理を行ない、水性ゼリー組成物を得た。このものを40℃に30日間保存した後、PHを測定し尿素の安定性を調べた。その結果を第2表に示す。

第 2 表

配 合 物		実 施 例				
		3	4	5	6	7
A	カルボキシビニルポリマー ¹⁾	1.5	2.0	2.0	2.5	3.0
	トリエタノールアミン	1.5	2.0	2.0	2.5	3.0
	精 製 水	93.0	89.0	84.0	72.0	51.0
B	塩化アンモニウム	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0
	尿 素	2.0	5.0	10.0	20.0	40.0
合 計		100%	100%	100%	100%	100%
調製直後のPH(20℃)		6.4	6.5	6.5	6.4	6.6
40℃, 30日後のPH(20℃)		6.8	6.9	7.0	7.0	7.2

第2表の結果から本発明組成物は尿素が低濃度から高濃度の範囲で安定であることが明らかである。

参考例1 ハンドゼリーの調製

第4表に示す組成のA群を約80℃に加熱混合し、カルボキシビニルポリマーを均一に溶解させた後、60℃に温度を下げB群の尿素と香料を加え、最後にトリエタノールアミンを加えてPHを調整して冷却した。こうして得たハンドゼリーは、使用感にすぐれたエモリエント効果の高いものであった。

第 4 表

	配 合 物	配合量(wt%)
A	カルボキシビニルポリマー ¹⁾	5.0
	乳酸アンモニウム	1.0
	70%ソルビトール水溶液(保湿剤)	5.0
	エタノール	2.5
	メチルパラベン(防腐剤)	0.2
	精 製 水	75.5
B	尿 素	5.0
	香 料	0.3
C	トリエタノールアミン	4.5

参考例 2 角化症治療剤の調製

第5表に示す組成のA群を約80℃に加熱混合し、カルボキシビニルポリマーを均一に溶解させた後、約60℃に温度を下げ尿素を加え、最後にリジンでPHを調整して冷却した。こうして得た水性ゼリー状組成物は、尋常性魚鱗癬などの角化症の治療剤として有効であった。

第 5 表

	配 合 物	配合量 (wt %)
A	カルボキシビニルポリマー ²⁾	3.0
	リン酸アンモニウム	3.0
	グリセリン (保湿剤)	5.0
	2-ピロリドン-5カルボン酸ナトリウム (保湿剤)	1.0
	精製水	65.5
B	尿 素	20.0
C	リ ジ ン	2.5

註2) カーボボール940 (商品名、グッドリッチ社製、分子量2,000,000~3,000,000)を用いた。

参考例1~3の水性ゼリー状組成物に含まれる尿素の安定性を調べるために、各水性ゼリー状組成物の調製直後および40℃に30日間保存後のPHを測定 (測定温度25℃) した。その結果を第7表に示す。

第 7 表

	参考例1	参考例2	参考例3
製造直後のPH	6.4	6.5	6.3
40℃、30日後のPH	6.8	6.9	6.7
アンモニア臭	無	無	無

参考例1~3の水性ゼリー状組成物は、いずれもアンモニア臭がなく、PHの上昇も低いことから、尿素の分解が抑制されていることは明らかである。

参考例 3 皮膚真菌症治療剤の調製

第6表に示す組成のA群を約80℃に加熱混合し、カルボキシビニルポリマーを均一に溶解した後、約60℃に温度を下げB群の配合物を加え、さらにあらかじめ加熱溶解しておいたC群を少しずつ加えた。最後にDの中和剤を加えてPHを調整して冷却した。得られた水性ゼリー状組成物は、皮膚真菌症の治療に効果が認められた。

第 6 表

	配 合 物	配合量 (wt %)
A	カルボキシビニルポリマー ²⁾	5.0
	塩化アンモニウム	2.0
	グリセリン (保湿剤)	2.5
	精製水	58.1
B	尿 素	24.7
C	トルナフアート (抗真菌剤)	2.0
	ポリオキシエチレン(40)ヒマシ硬化油 (分散剤)	0.2
	ポリエチレングリコール#400 (溶媒)	6.5
D	トリエタノールアミン	4.0